

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 20 FEB 2001

WIPO PCT


|  |  |  |
|--|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br>del95   | <b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) |  |
| Demande internationale n°<br>PCT/EP00/00225  | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>12/01/2000  | Date de priorité (jour/mois/année)<br>15/01/1999 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB<br>C07C311/58 |  |  |
| Déposant<br>UNIVERSITE DE LIEGE et al.   |  |  |

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  
  
☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 4 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

|  |   |
|--|---|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale<br><br>26/06/2000  | Date d'achèvement du présent rapport<br><br>14.02.01  |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:<br><br> Office européen des brevets<br>D-80298 Munich<br>Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé<br><br>Butkowskyj-Walkiw, T<br><br>N° de téléphone +49 89 2399 8594<br><br> |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/EP00/00225

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17.)*) :

**Description, pages:**

2-33 version initiale

1,36 reçue(s) le 29/11/2000 avec la lettre du 28/11/2000

**Revendications, N°:**

1 (partie), 2-7, version initiale  
8 (partie)

1 (partie), 8 (partie), reçue(s) le 29/11/2000 avec la lettre du 28/11/2000  
9-11

**Dessins, feuilles:**

1/7-7/7 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/EP00/00225

- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

### III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
- ☒ les revendications n°s 11.

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 11 concernant l'application industrielle en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :  
**voir feuille séparée**
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/EP00/00225

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.  
☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

|  |   |
|--|---|
| Nouveauté                              | Oui : Revendications 1-11<br>Non : Revendications |
| Activité inventive                     | Oui : Revendications 1-11<br>Non : Revendications |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-10<br>Non : Revendications |

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**III.**

La présente Administration considère que l'objet de la revendication 11 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de cette revendication est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

**V.**

Les modifiées revendications 1-11 sont nouvelles (art. 33(2) PCT) au vu du document D1 (EP-A-0 044 807). Aucun de documents cités dans le rapport de la recherche ne décrit le présent sujet.

De plus, les revendications 1-11 pourraient être considérées comme inventives (art. 33(3) PCT) parce que l'objet de la présente demande, à savoir l'utilisation des dérivés de sulfonamides benzénique et leurs sel pour la fabrication de médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane  $A_2$  ainsi que comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane  $A_2$  et des compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés, n'était suggéré par aucun document cité dans le rapport de la recherche.

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 10 et 11 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

**VIII.**

L'expression "par exemple" (revendication 10) n'est pas claire (art. 6 PCT).

**THIS PAGE BLANK (USPIC)**

## Dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs utilisations

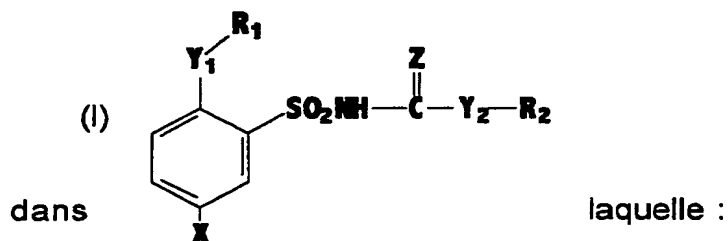
### 5 Domaine technique

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques et à leurs sels non toxiques ainsi qu'à leurs utilisations thérapeutiques.

### 10 Exposé de l'invention

Les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques, suivant l'invention, sont représentés par la formule générale (I) :

15



20 X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y<sub>1</sub> représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH, ou de l'azote;

25 Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO<sub>2</sub>; et

30 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

TABLEAU 1 (SUITE)

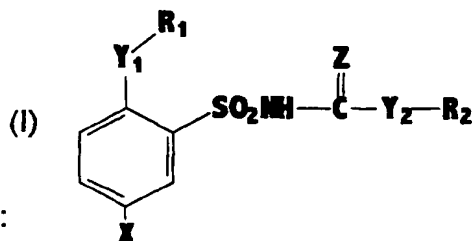
| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | PF, °C  | Rende-<br>ment<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---------|-------------------------|
| 33                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cycloheptyle   | allyle         | 138-140 | 58,2                    |
| 34                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclooctyle    | allyle         | 159-161 | 47,3                    |
| 35                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | propyle        | isopropyle     | 151-153 | 72,7                    |
| 36                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | benzyle        | isopropyle     | 149-151 | 62,8                    |
| 37                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclopentyle   | isopropyle     | 156-158 | 68,9                    |
| 38                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclohexyle    | isopropyle     | 149-151 | 63,7                    |
| 39                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cycloheptyle   | éthyle         | 162-164 | 62,4                    |
| 40                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cycloheptyle   | cyclohexyle    | 172-174 | 38,3                    |
| 41                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclooctyle    | cyclohexyle    | 177-179 | 30,3                    |
| 42                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclohexyle    | furfuryle      | 168-169 | 27,2                    |
| 43                     | 2.4.                      | CN              | NH             | NH             | O | cyclohexyle    | isopropyle     | 148-150 | 32,3                    |
| 44                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclooctyle    | éthyle         | 154-155 | 60,8                    |
| 46                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | caproyle       | isopropyle     | 132-134 | 25,8                    |
| 47                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | adamantyle     | tert-butyle    | 169-171 | 54,3                    |
| 48                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclododécyle  | isopropyle     | 162-164 | 50,8                    |

**THIS PAGE BLANK (USPTO,**

# REVENDECATIONS

1.- Dérivé de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I) :

5



10

dans laquelle :

X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

15

Y1 représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y2 représente un groupe -NH, ou de l'azote ;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO2; et

20

R1 et R2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

25

ou bien R1 et/ou R2 forment avec Y1 et/ou Y2 un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé

30

à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, Y1 représente un groupe amine secondaire (-NH-), Y2 représente un groupe -NH, Z un oxygène, R2, un isopropyle et R1 un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phényle et

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



la N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée,  
et

la N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

- 5 9.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de sulfonamide benzénique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8 en mélange avec un excipient pharmaceutique acceptable et éventuellement d'autres agents thérapeutiques.

- 10 10.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A<sub>2</sub>, tel que, par exemple, celles aux niveaux cardio-vasculaire et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux.

- 15 11.- Utilisation d'un dérivé radiomarqué suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, comme liaison au récepteur du thromboxane A<sub>2</sub>.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

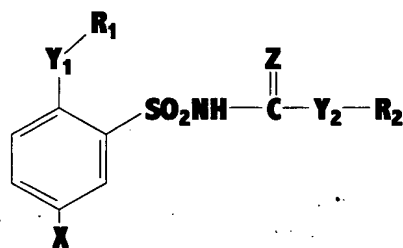
# Benzene-sulphonamide derivatives and their uses

## Technical domain

This invention relates to new benzene-sulphonamide derivatives and to their non-toxic salts as well as to their therapeutic uses.

## Disclosure of the invention

The new benzene-sulphonamide derivatives, according to the invention, are represented by the general formula (I) :



(I)

in which:

X represents a nitro, cyano, halogen group, eventually radioactive .

Y<sub>1</sub> represents a secondary or tertiary amino group, a sulphur or an oxygen;

Y<sub>2</sub> represents a nitrogen or a -NH group;

Z represents oxygen, sulphur, -N-CN or -CH-NO<sub>2</sub>; and

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which can be identical or different, represent each independently a linear or ramified alkyl group, saturated or unsaturated with 2 to 12 carbon atoms, an alicyclic group, saturated or unsaturated with 3 to 12 carbon atoms, eventually radioactive, an aryl group, substituted or not by one or several alkyl groups in C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, cyano, trifluoromethyl, carboxy and halogen, or an arylalkyl group,

or R<sub>1</sub> and/or R<sub>2</sub> form with Y<sub>1</sub> and/or Y<sub>2</sub> a 5 to 7 membered heterocyclic group, saturated or unsaturated chains.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

TABLE 1

| COMPOUND<br>NUMBER | SYNTHESIS<br>METHOD | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z                  | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | PF, °C  | YIELDING,<br>(%) |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|---------|------------------|
| 1                  | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O                  | cycloheptyl    | isopropyl      | 153-155 | 74,6             |
| 2                  | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O                  | cyclopentyl    | isopropyl      | 141-143 | 72,3             |
| 3                  | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | m-toluy        | isopropyl      | 170-172 | 62,0             |
| 4                  | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclopentyl    | cyclohexyl     | 172-174 | 51,5             |
| 5                  | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclohexyl     | cyclohexyl     | 179-181 | 58,7             |
| 6                  | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | m-toluy        | cyclohexyl     | 175-177 | 33,7             |
| 7                  | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclohexyl     | isopropyl      | 168-170 | 32,2             |
| 8                  | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cycloheptyl    | isopropyl      | 153-155 | 46,0             |
| 9                  | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclooctyl     | isopropyl      | 148-150 | 36,2             |
| 10                 | 1.6.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | CH-NO <sub>2</sub> | m-toluy        | cyclohexyl     | 176-178 | 46,5             |
| 11                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | m-toluy        | isopropyl      | 134-136 | 60,8             |
| 12                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cycloheptyl    | isopropyl      | 146-148 | 66,5             |
| 13                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O                  | cyclohexyl     | isopropyl      | 149-151 | 70,1             |
| 14                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cyclohexyl     | isopropyl      | 140-142 | 34,4             |
| 15                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cyclooctyl     | isopropyl      | 160-162 | 52,5             |
| 16                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cyclohexyl     | cyclohexyl     | 167-169 | 40,8             |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

TABLE 1 (following)

| COMPOUND<br>NUMBER | SYNTHESIS<br>METHOD | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z    | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | PF, °C  | YIELDING,<br>(%) |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|------|----------------|------------------|---------|------------------|
| 17                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyl     | cyclohexyl       | 181-183 | 50,2             |
| 18                 | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | ---            | N-CN | m-toluy/       | [homopiperidine] | 161-163 | 5,4              |
| 19                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | m-toluy/       | tert-butyl       | 81-83   | 75,2             |
| 20                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | propyl         | isopropyl        | 138-140 | 80,8             |
| 21                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | benzyl         | isopropyl        | 144-146 | 74,3             |
| 22                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cycloheptyl    | cyclohexyl       | 174-176 | 48,8             |
| 23                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclooctyl     | cyclohexyl       | 150-152 | 45,4             |
| 24                 | 2.4.                | CN              | NH             | NH             | O    | m-toluy/       | isopropyl        | 133-135 | 28,3             |
| 25                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cycloheptyl    | tert-butyl       | 135-137 | 68,2             |
| 26                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclooctyl     | tert-butyl       | 136-138 | 61,3             |
| 27                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyl     | ethyl            | 163-164 | 72,2             |
| 28                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cycloheptyl    | ethyl            | 153-155 | 74,3             |
| 29                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyl     | tert-butyl       | 147-149 | 70,2             |
| 30                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | o-toluy/       | isopropyl        | 109-111 | 74,3             |
| 31                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | phenyl         | allyl            | 150-152 | 53,2             |
| 32                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyl     | allyl            | 152-154 | 56,3             |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



TABLE 1 (following)

| COMPOUND<br>NUMBER | SYNTHESIS<br>METHOD | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | PF, °C  | YIELDING,<br>(%) |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---------|------------------|
| 33                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cycloheptyl    | allyl          | 138-140 | 58,2             |
| 34                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclooctyl     | allyl          | 159-161 | 47,3             |
| 35                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | propyl         | isopropyl      | 151-153 | 72,7             |
| 36                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | benzyl         | isopropyl      | 149-151 | 62,8             |
| 37                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclopentyl    | isopropyl      | 156-158 | 68,9             |
| 38                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclohexyl     | isopropyl      | 149-151 | 63,7             |
| 39                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cycloheptyl    | ethyl          | 162-164 | 62,4             |
| 40                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cycloheptyl    | cyclohexyl     | 172-174 | 38,3             |
| 41                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclooctyl     | cyclohexyl     | 177-179 | 30,3             |
| 42                 | 1.4.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclohexyl     | furfuryl       | 168-169 | 27,2             |
| 43                 | 2.4.                | CN              | NH             | NH             | O | cyclohexyl     | isopropyl      | 148-150 | 32,3             |
| 44                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclooctyl     | ethyl          | 154-155 | 60,8             |
| 46                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | caproyl        | isopropyl      | 132-134 | 25,8             |
| 47                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | adamantyl      | tert-butyl     | 169-171 | 54,3             |
| 48                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclododecyl   | isopropyl      | 162-164 | 50,8             |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

TABLE 1 (following)

| COMPOUND<br>NUMBER | SYNTHESIS<br>METHOD | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z    | R <sub>1</sub>     | R <sub>2</sub> | PF, °C  | YIELDING,<br>(%) |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|------|--------------------|----------------|---------|------------------|
| 49                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 2,3-dimethylphenyl | isopropyl      | 146-148 | 28,3             |
| 50                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | p-toluy            | isopropyl      | 132-134 | 70,8             |
| 51                 | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN | m-toluy            | tert-butyl     | 180-182 | 25,3             |
| 52                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | o-toluy            | tert-butyl     | 90-92   | 71,4             |
| 53                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 3-carboxyphenyl    | isopropyl      | 167-169 | 24,2             |
| 54                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | norbornyl          | isopropyl      | 177-179 | 48,3             |
| 55                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | norbornyl          | tert-butyl     | 111-113 | 45,4             |
| 56                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | tert-butyl         | isopropyl      | 165-167 | 58,3             |
| 57                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | hexyl              | isopropyl      | 126-128 | 75,4             |
| 58                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | adamantyl          | isopropyl      | 179-181 | 43,8             |
| 59                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | hexyl              | tert-butyl     | 112-114 | 72,8             |
| 60                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | decyl              | isopropyl      | 99-101  | 58,3             |
| 61                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyl         | pentyl         | 138-140 | 60,2             |
| 62                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | ---            | NH             | O    | [morpholine]       | isopropyl      | 183-185 | 28,3             |
| 63                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | ---            | NH             | O    | [morpholine]       | tert-butyl     | 172-174 | 25,4             |
| 64                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | ---            | NH             | O    | [homopiperidine]   | isopropyl      | 110-112 | 22,1             |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

TABLE 1 (following)

| COMPOUND<br>NUMBER | SYNTHESIS<br>METHOD | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z    | R <sub>1</sub>      | R <sub>2</sub> | PF, °C  | YIELDING,<br>(%) |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|------|---------------------|----------------|---------|------------------|
| 65                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyl          | phenyl         | 178-180 | 27,4             |
| 66                 | 2.4.                | CN              | NH             | NH             | O    | norbornyl           | isopropyl      | 149-151 | 24,7             |
| 67                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | p-toluy             | tert-butyl     | 126-128 | 64,3             |
| 68                 | 3.6.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexenyl      | isopropyl      | 156-158 | 23,8             |
| 69                 | 3.6.                | F               | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexenyl      | isopropyl      | 127-129 | 12,8             |
| 70                 | 3.6.                | Cl              | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexenyl      | isopropyl      | 132-134 | 15,3             |
| 71                 | 3.6.                | Br              | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexenyl      | isopropyl      | 143-145 | 18,4             |
| 72                 | 3.6.                | I               | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexenyl      | isopropyl      | 148-150 | 17,6             |
| 73                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 2,3-dimethylphenyl  | tert-butyl     | 159-161 | 24,8             |
| 74                 | 1.5.2.              | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN | cyclohexyl          | tert-butyl     | 192-194 | 35,8             |
| 75                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phenylthyl (rac.) | isopropyl      | 108-110 | 38,4             |
| 76                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phenylthyl (rac.) | tert-butyl     | 146-148 | 35,2             |
| 77                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phenylthyl (S)    | isopropyl      | 108-110 | 28,3             |
| 78                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phenylthyl (S)    | tert-butyl     | 113-115 | 25,4             |
| 79                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phenylthyl (R)    | isopropyl      | 108-110 | 23,1             |
| 80                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phenylthyl (R)    | tert-butyl     | 113-115 | 22,8             |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

TABLE 1 (following)

| COMPOUND<br>NUMBER | SYNTHESIS<br>METHOD | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z | R <sub>1</sub>        | R <sub>2</sub> | PF, °C  | YIELDING,<br>(%) |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|---|-----------------------|----------------|---------|------------------|
| 81                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyl            | propyl         | 137-139 | 78,8             |
| 82                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyl            | butyl          | 158-160 | 72,1             |
| 83                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyl            | hexyl          | 115-117 | 70,8             |
| 84                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyl            | heptyl         | 117-119 | 76,3             |
| 85                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyl            | octyl          | 93-95   | 65,4             |
| 86                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,4,6-trimethylphenyl | isopropyl      | 170-172 | 20,8             |
| 87                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 3,4-dimethylphenyl    | isopropyl      | 149-151 | 35,4             |
| 88                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 3,5-dimethylphenyl    | isopropyl      | 147-149 | 18,8             |
| 89                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,5-dimethylphenyl    | isopropyl      | 148-150 | 27,3             |
| 90                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,4-dimethylphenyl    | isopropyl      | 162-164 | 35,4             |
| 91                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,6-dimethylphenyl    | isopropyl      | 148-150 | 20,2             |
| 92                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,4,6-trimethylphenyl | pentyl         | 146-148 | 18,2             |
| 93                 | 3.6.                | I               | NH             | NH             | O | 2-cyclohexenyl        | pentyl         | 148-150 | 14,3             |
| 94                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | o-toluy               | pentyl         | 127-129 | 68,4             |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



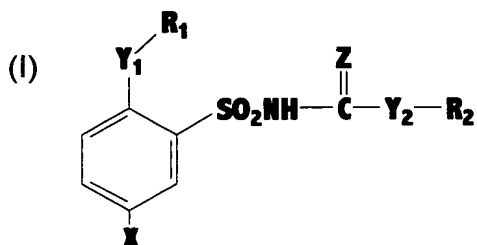
TABLE 1 (following)

| COMPOUND<br>NUMBER | SYNTHESIS<br>METHOD | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | PF, °C  | YIELDING,<br>(%) |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---------|------------------|
| 95                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | p-toluyI       | pentyl         | 146-148 | 70,1             |
| 96                 | 1.3.                | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | m-toluyI       | pentyl         | 129-131 | 71,2             |
| 97                 | 2.4.                | CN              | NH             | NH             | O | cyclohexyl     | pentyl         | 144-146 | 27,8             |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## CLAIMS

1.- Benzene-sulphonamide derivates having the general formula (I):



in which:

X represents a nitro, cyano, halogen group, eventually radioactive .

Y<sub>1</sub> represents a secondary or tertiary amino group, a sulphur or an oxygen

Y<sub>2</sub> represents a -NH group or a nitrogen;

Z represents oxygen, sulphur, -N-CN or -CH-NO<sub>2</sub>; and

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which can be identical or different, represent each independently a linear or ramified alkyl group, saturated or unsaturated with 2 to 12 carbon atoms, an alicyclic group, saturated or unsaturated with 3 to 12 carbon atoms, eventually radioactive, an aryl group, substituted or not by one or several alkyl groups in C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, cyano, trifluoromethyl, carboxy and halogen groups, or an arylalkyl group,

or R<sub>1</sub> and/or R<sub>2</sub> form with Y<sub>1</sub> and/or Y<sub>2</sub> a 5 to 7 membered heterocyclic group, saturated or unsaturated

with the exception of derivatives for which X is a nitro group, . Y<sub>1</sub> represents a secondary amine group (-NH-), Y<sub>2</sub> represents a -NH group, Z an oxygen, R<sub>2</sub>, an isopropyl and R<sub>1</sub> an element selected in a group constituted of (m-toluy, phenyl and cyclooctyl) and with the exception of N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBeNZeNe)SULFONYL] N'-isopropyl urea. ;

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2.- Derivate according to claim 1, characterized in that X represents nitro, cyano, bromo, iodine group.

3.- Derivate according to one or the other claims 1 and 2, characterized in that  $Y_1$  represents a -NH group and  $Y_2$  represents a -NH group or an oxygen atom.

4.- Derivate according to any of claims 1 to 3, characterized in that  $R_1$  and  $R_2$  represent each independently an ethyl, butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, decyl, amyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclododecyl, 2-cyclohexenyl, m-toluy, o-toluy, p-toluy, phenyl, allyl, adamantyl, norbornyl; caproyl, 3-carboxyphenyl, 2,3-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 3,4-dimethylphenyl, 3,5-dimethylphenyl, 2,4,6-trimethylphenyl, furfuryl, benzyl or 1-phenylthyl group.

5.- Derivate according to one or the other claims 1 and 2, characterized in that  $R_2$  and  $Y_2$  form a homopiperidin group.

6.- Derivate according to one or the other claims 1 and 2, characterized in that  $R_1$  and  $Y_1$  form a morpholin or homopiperidin group.

7.- Derivate according to any of claims 1 to 6, characterized in that it is constituted by a salt chosen into the group formed by sodium salts, the potassic salts and the amino acid salts such as lysine, arginine.

8.- Derivate according to any of claims 1 to 7, characterized in that it is chosen in a group having:

N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzene)sulfonyl]N'-tert-butyl urea,

N-cyano-N'-[(2-metatoluylamino-5-nitrobenzene)sulfonyl]homopiperidinoamidine,

N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzene)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourea,  
and

N-[(cyclohexen-2-yl)-5-iodobenzene)sulfonyl]N'-pentyl urea.

9.- Pharmaceutical composition, characterized in that it includes a benzene sulphonamide derivate according to any of claims 1 to 8 in

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

mixture with an acceptable pharmaceutical excipient and eventually other therapeutic agents.

10.- Use of a derivate according to any of claims 1 to 8, for the production of a medicament for the treatment and/or the prevention of the illnesses involving the thromboxan A<sub>2</sub> , such as for cardio-vascular and blood , pulmonary, reproduction and renal use.

11.- Use of a radiolabelled derivate according to any of claims 1 to 8, as binding to thromboxan A<sub>2</sub> receptor.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :<br><b>C07C 311/58, 311/51, 311/59, 311/60, 311/64, 317/36, 335/42, C07D 295/08, 295/21, 307/66, A61K 31/18, 31/64</b> | <b>A1</b> | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/42004</b><br>(43) Date de publication internationale: 20 juillet 2000 (20.07.00) |
|---|-----------|--|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP00/00225

(22) Date de dépôt international: 12 janvier 2000 (12.01.00)

(30) Données relatives à la priorité:  
9900026 15 janvier 1999 (15.01.99) BE

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): UNIVERSITE DE LIEGE [BE/BE]; Place du 20 Aout, 7, B-4000 Liège (BE).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DELARGE, Jacques [BE/BE]; Heid Des Chenes 7, B-4140 Sprimont (BE). DOGNE, Jean-Michel [BE/BE]; Avenue de la Grande-Rotisse, 73, B-4030 Grivegnée (BE). MASEREEL, Bernard [BE/BE]; Rue Chalais 2, B-4530 Fize-Fontaine (BE).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Publiée

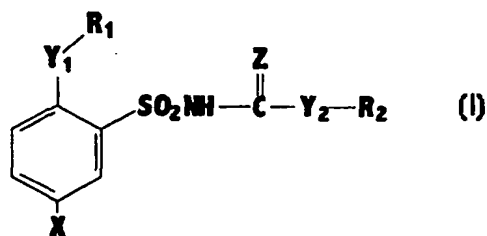
Avec rapport de recherche internationale.  
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(54) Title: BENZENIC SULPHONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USES

(54) Titre: DERIVES DE SULFONAMIDES BENZENIQUES ET LEURS UTILISATIONS

## (57) Abstract

The invention concerns benzenic sulphonamide derivatives corresponding to the general formula (I) wherein: the different symbols have different meanings, their optical isomers and the pharmaceutically acceptable salts of said derivatives, and their uses for making medicines as radiolabelled pharmacological tools of thromboxane A<sub>2</sub> receptors.



## (57) Abrégé

Dérivés de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I): dans laquelle les différents symboles ont différentes significations, leurs isomères optiques et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, ainsi que leurs utilisations pour la fabrication de médicaments et comme outils pharmacologiques radiomarqués des récepteurs au thromboxane A<sub>2</sub>.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   |    |  | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | ML | Mali                                     | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MN | Mongolie                                 | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MR | Mauritanie                               | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MW | Malawi                                   | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | MX | Mexique                                  | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NE | Niger                                    | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NL | Pays-Bas                                 | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NO | Norvège                                  | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | NZ | Nouvelle-Zélande                         |    |                       |
| CM | Cameroon                  |    |   | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CN | Chine                     | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | KZ | Kazakstan                                     | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DK | Danemark                  | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| EE | Estonie                   | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |

## Dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs utilisations

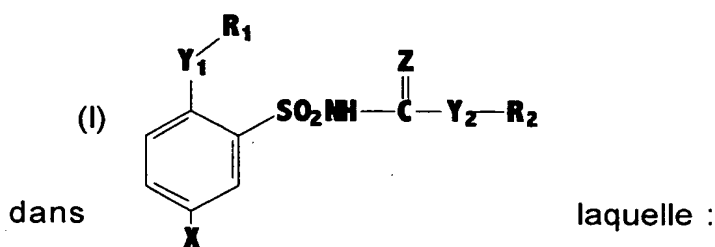
### 5 Domaine technique

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques et à leurs sels non toxiques ainsi qu'à leurs utilisations thérapeutiques.

### 10 Exposé de l'invention

Les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques, suivant l'invention, sont représentés par la formule générale (I) :

15



20 X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y<sub>1</sub> représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

25 Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO<sub>2</sub>; et

30 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> forment avec Y<sub>1</sub> et/ou Y<sub>2</sub> un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé.

5 à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, Y<sub>1</sub> représente un groupe amine secondaire (-NH-), Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH, Z un oxygène, R<sub>2</sub> un isopropyle et R<sub>1</sub> un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phényle et cyclooctyle) et à l'exception du N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBENZENE)SULFONYL] N'-ISOPROPYL UREE.

10 La présente invention se rapporte également aux isomères optiques des dérivés de sulfonamides benzéniques couverts par la formule (I) ou aux sels pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés

15 La présente invention se rapporte également aux sels de ces dérivés, couverts par la formule (I), par addition de bases non toxiques, par exemple aux sels sodiques et potassiques, aux sels avec un acide organique, comme un acide aminé tel que la lysine, l'arginine, par exemple.

20 Lorsque, dans la formule générale (I), on a un atome de carbone asymétrique (tel que par exemple dans le cas où R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> représentent un groupe arylalkyle), l'invention se rapporte aussi bien aux isomères optiques purs qu'au mélange racémique.

25 Des classes préférées de composés suivant la formule (I) sont, notamment, celles dans laquelle le X représente un groupe nitro, cyano, bromo, iodo, Y<sub>1</sub> représente un groupe -NH, Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment un groupe éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle, amyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, 30 cyclododécyle, 2-cyclohexényle, *m*-toluyle, *o*-toluyle, *p*-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle, caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-dimé-

thylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phényléthyle.

Une autre classe préférée de ces composés est celle dans laquelle  $R_2$  et  $Y_2$  forment un groupe homopipéridino et celle dans laquelle  $R_1$  et  $Y_1$  forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

Encore une autre classe particulièrement intéressante est celle constituée par les dérivés radioactifs de l'invention, et notamment les dérivés dans lesquels  $X$  représente de l'iode radioactif, tel que le  $^{126}\text{I}$  et ses isotopes radioactifs  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$ , et ceux dans lesquels  $R_1$  représente un groupe alicyclique saturé ou insaturé avec un hydrogène tritié en positions 2 et /ou 3 du cycle.

Comme on le verra ci-après d'une manière plus détaillée, les dérivés répondant à la formule (I) s'avèrent très utiles dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane  $A_2$  à différents niveaux, et notamment dans les domaines cardiovasculaires et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux. Ils constituent également un excellent outil pharmacologique radiomarké des récepteurs au thromboxane  $A_2$ .

La présente invention concerne, par conséquent, également l'utilisation de ces dérivés de sulfonamides benzéniques et leurs sels pour la fabrication de médicaments pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane  $A_2$  ainsi que comme outils pharmacologiques radiomarkés des récepteurs au thromboxane  $A_2$  et des compositions pharmaceutiques contenant ces dérivés, ces derniers ou leurs sels étant utilisés seuls ou en combinaison avec des excipients et/ou d'autres agents thérapeutiques ayant une activité similaire ou différente.

Les composés actifs de l'invention peuvent être administrés, suivant l'invention, sous forme d'une composition pharmaceutique, en association avec différents excipients pharmaceutiques et cela par voie orale, parentérale, rectale et topique.

Pour l'administration orale, on utilisera des dragées, granulés, tablettes, capsules, solutions, sirops, émulsions et

suspensions contenant des excipients ou additifs classiques en pharmacie clinique.

Par voie parentérale, les sels des produits actifs pourraient être administrés en solution aqueuse par exemple.

5 Pour l'administration par voie rectale, on utilisera des suppositoires et, par voie topique, des lotions, onguents, pommades, aérosols ou nébuliseurs.

Les produits actifs peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres produits actifs ayant une activité similaire ou  
10 différente.

Parmi les composés qui donnent, au point de vue pharmaceutique, des résultats particulièrement intéressants, il y a lieu de retenir ceux dans la formule (I), dans laquelle X représente un groupe NO<sub>2</sub> ou iodo,

15 Y<sub>1</sub> représente un groupe aminé secondaire,

Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH,

Z représente un groupe oxygène, soufre ou -N-CN,

et R<sub>1</sub> représente un groupe cyclohexyle, cycloheptyle ou cyclohexèn-2-yle, et

20 R<sub>2</sub> un groupe isopropyle, tert-butyle, pentyle ou homopipéridino,

et de citer tout particulièrement les composés :

N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-tert-butyl urée,

25 N-cyano-N'-[(2-métatoluylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]homopipéridinoamidine,

N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée, et

N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

#### Meilleure manière de réaliser l'invention

30

On donne ci-après les définitions et explications relatives à la synthèse des dérivés de l'invention.

5 L'évolution de la plupart des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (C.C.M.). Les plaques sont constituées de feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice 60F<sub>254</sub> (Merck®). La plaque est examinée aux rayons ultraviolets à 254 ou 362 nm.

Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été réalisées et correspondent à la formule théorique (+/-0,4%). Les spectres IR et [<sup>1</sup>H]-RMN sont en accord avec les formules proposées.

10 Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été déterminées sur un analyseur Carlo Erba EA 1108.

Les spectres infrarouges des différentes substances (1 mg) ont été enregistrés à l'aide d'un FT-IR Perkin-Elmer 1750 sous forme de pastilles de KBr (250 mg).

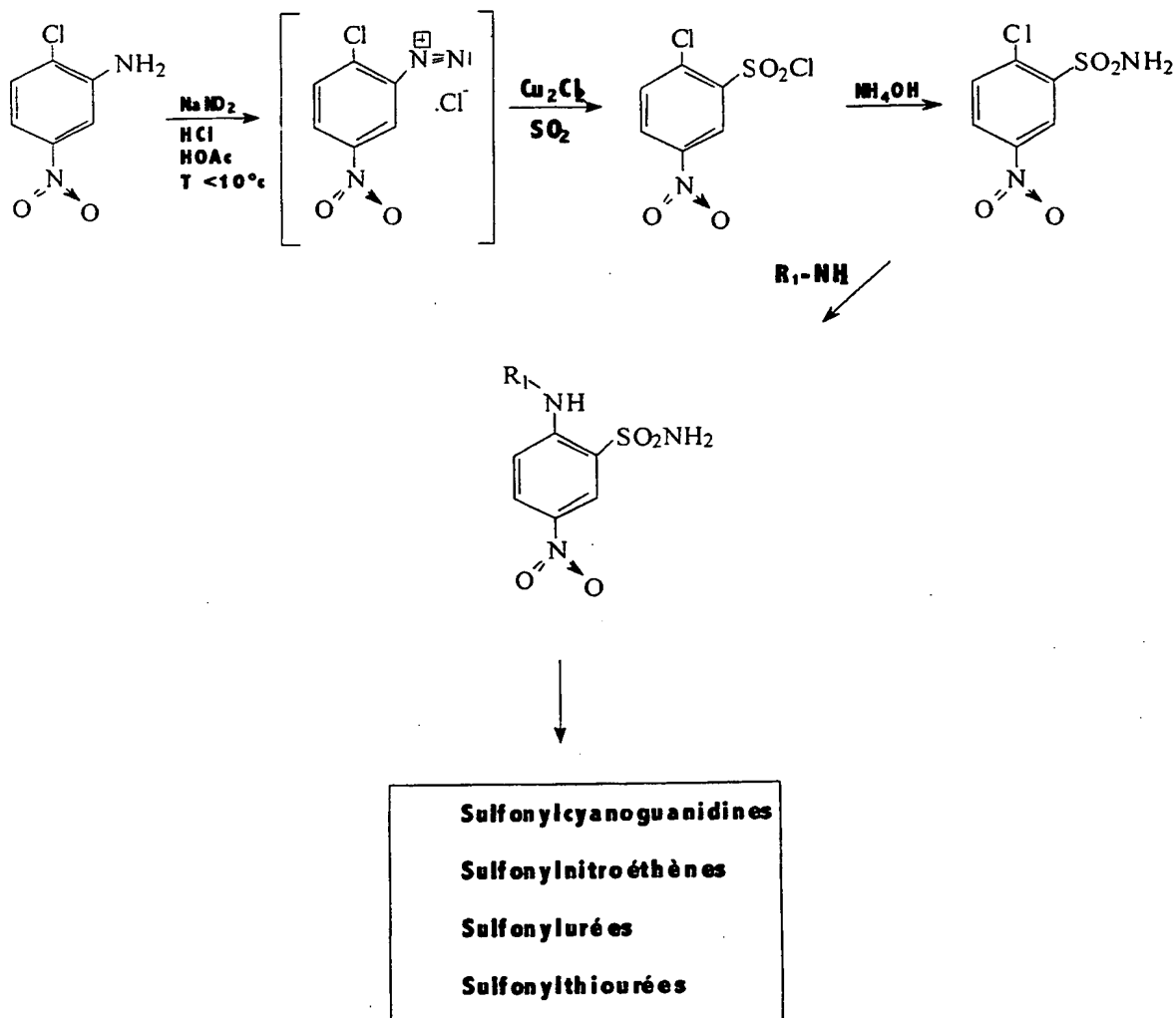
15 Après dissolution dans le DMSO deutérié, le spectre RMN-<sup>1</sup>H des différentes molécules est enregistré sur un appareil Bruker 400.

Les points de fusion des molécules obtenues ont été déterminés sur un appareil Büchi-Tottoli.

20 Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus aisément de plusieurs manières différentes résumées dans les schémas de synthèse ci-après.

Schéma 1  
Dérivés nitrobenzéniques

5



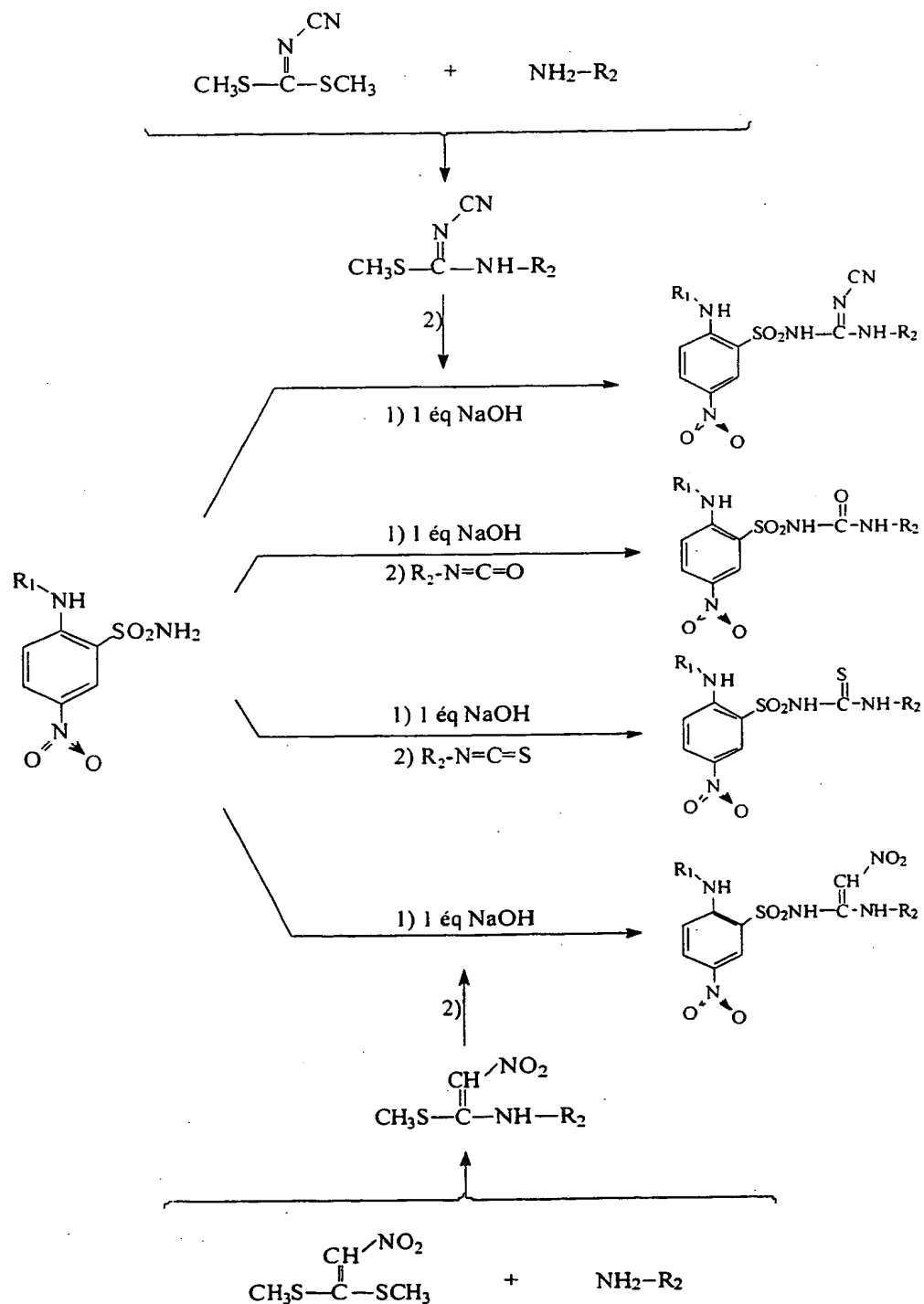
10



La 2-chloro-5-nitroaniline est diazotée à une température comprise entre 0 et 10°C. Le sel de diazonium formé est substitué en présence de sels cuivreux (catalyseur) par de l'anhydride sulfureux pour générer le sulfochlorure qui en présence d'ammoniaque forme le 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide correspondant. Le chlore est ensuite substitué par une amine adéquate.

Les fonctions sulfonylurées, thiourées, cyanoguanidines et nitroéthènes adéquates s'obtiennent par condensation de réactifs choisis (isocyanates pour les sulfonylurées ou isothiocyanates pour les sulfonylthiourées) ou préparés [N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioate de S-méthyle pour les sulfonylcyanoguanidines et 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène pour les sulfonitroéthènes] sur le sel sodique de sulfonamide obtenu par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

## Schéma 1 (suite)



### 1.1.) 2-Chloro-5-nitrobenzènesulfonamide

D'une part, on sature 160 ml d'acide acétique glacial en SO<sub>2</sub> durant 5 heures (solution A), d'autre part, 10 g de 2-chloro-5-nitroaniline sont dissous dans 40 ml d'acide chlorhydrique 12 N et 100 ml d'acide acétique glacial (solution B). Cette solution est refroidie jusqu'à atteindre une température voisine de 0 à -5°C. Enfin, on dissout 7 g de nitrite sodique dans 10 ml d'eau (solution C). La solution C est ajoutée goutte à goutte à la solution B pour former le sel de diazonium. La température doit être maintenue vers -5°C. 4 g de CuCl<sub>2</sub> sont dissous dans 10 ml d'eau (solution D). La solution D est ajoutée à la solution A et agitée 2 minutes. Un précipité de Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> apparaît. La solution de diazonium est ensuite ajoutée prudemment et sous agitation à cette suspension puis 180 g de glace sont additionnés au milieu réactionnel. Le précipité de chlorure de sulfonyle est recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau glacée et additionné sous agitation à une solution préalablement refroidie, constituée de 50 ml d'ammoniaque concentré et de 100 ml d'eau. Après filtration, le filtrat est clarifié au charbon, puis concentré sous pression réduite. Le pH est ajusté à 5-6 par de l'acide chlorhydrique 10 N. Après refroidissement, le sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%.

Point de fusion : 178°C

Poids moléculaire : 236,62 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

### 1.2.) 2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonamides

10 g de 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide préparé en 1.1.) sont mis en solution dans 50 ml de 3-chlorotoluène avec 15 ml d'amine. On chauffe environ 3 heures à reflux, sous azote. La réaction est suivie par chromatographie en couche mince. Au terme, la solution est filtrée à chaud, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de soude à 2% et purifiée au charbon. On amène à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. La suspension est extraite trois

fois par 100 ml d'éther diéthylique. L'éther est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution de soude à 2%, puis clarifié au charbon et amené à pH 7,5-8 par de l'acide chlorhydrique 5N.

5 Le précipité de 2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène-sulfonamide est recueilli sur filtre, lavé et recristallisé dans le méthanol.

### 1.3.) Sulfonylurées

#### N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

10 On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole d'isocyanate adéquat. Pour les isocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour  
15 les isocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml  
20 d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylurée qui précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé dans l'alcool dilué.

25 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :  
n° s 1; 2; 13; 17; 19; 20; 21; 22; 23; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34;  
44; 46; 47; 48; 49; 50; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65;  
67; 73; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92;  
94; 95; 96.

30

#### 1.4.) Sulfonylthiourées

##### N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl) thiourées

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol). Après avoir additionné un équivalent de soude (solution à 10%), on ajoute 0,02 mole d'isothiocyanate adéquat. Pour les isothiocyanates peu volatils (P.E. >90°C), la solution est portée à reflux sous agitation alors que pour les isothiocyanates volatils (isopropyl-, éthyl-, méthylisothiocyanate), la solution est mise sous agitation à température ambiante. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est évaporé sous dépression, le résidu est repris par 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. La sulfonylthiourée qui précipite est recueillie sur filtre, lavée à l'eau et séchée. Le produit est éventuellement recristallisé dans l'alcool dilué.

Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :  
n° s 11; 12; 14; 15; 16; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 50.

#### 1.5.) Sulfonylcyanoguanidines

##### 1.5.1.) N-cyano-N'-alkyl (ou aryl)carbamimidothioates de S-méthyle

On fait réagir 0,05 mole de N-cyanodithioiminocarbonate de diméthyle avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et le précipité recueilli sur filtre, puis recristallisé dans le méthanol bouillant.

1.5.2.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzène)sulfonyl] N'-alkyl  
cyanoguanidines

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on  
5 ajoute 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le résidu (sulfonamdate) est solubilisé dans un mélange constitué de 3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de 0,015 mole de N-cyano-N'-alkylcarbamiimidothioate de S-méthyle  
10 adéquat préparé en 1.5.1.). Cette solution est portée à reflux sous agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée  
15 au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.  
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7.

20 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :  
n° s 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 18; 51; 74.

1.6.) Sulfonylnitroéthènes

1.6.1.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylènes

25 On fait réagir 0,05 mole de 1,1'-bis(méthylthio)-2-nitroéthylène avec 0,075 mole d'amine adéquate dans 10 ml d'éthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 15 à 20 heures (pour les amines volatiles, la réaction se déroulera à température ambiante). La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche  
30 mince. Au terme, la solution est refroidie sous eau glacée et additionnée de 30 ml d'eau. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, puis recristallisé dans le méthanol bouillant.

C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE 40/60 12.

1.6.2.) 1-Alkyl (ou aryl)amino-1'-[2-alkyl (ou aryl)amino-5'-nitrobenzène-sulfonamido]-2-nitroéthylènes

On dissout 0,01 mole de sulfonamide approprié préparé en 1.2.) dans 5 ml d'un mélange eau-acétone (50/50 vol/vol) puis on ajoute 0,01 mole de soude (solution à 10%). Cette solution est mise sous agitation 10 minutes puis concentrée sous pression réduite. Le résidu (sulfonamidate) est solubilisé dans un mélange constitué de 3 ml de dioxane et 2 ml de diméthylformamide puis additionné de 0,015 mole de 1-alkyl (ou aryl)amino-1'-méthylthio-2-nitroéthylène adéquat préparé en 1.6.1). Cette solution est portée à reflux sous agitation. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, la solution est concentrée sous pression réduite puis additionnée de 100 ml de soude à 2%. Cette solution est extraite trois fois par 150 ml d'éther diéthylique puis clarifiée au charbon. La phase aqueuse est amenée à pH 7,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

C.C.M. : acétate d'éthyle 8/éther de pétrole PE 40/60 12.

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :  
n° 10.

1.7.) Sulfonylcarbammates

2-Alkyl (ou aryl)amino-5-nitrobenzènesulfonylcarbammates d'éthyle

On met en solution 0,01 mole de sulfonamide préparé en 1.2.) dans 10 ml de pyridine anhydre. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte un large excès (10 ml) de chloroformiate d'éthyle. L'évolution de la synthèse est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme de la réaction, environ 15 minutes après avoir ajouté le chloroformiate, la solution est évaporée sous pression réduite et le résidu repris par 100 ml de soude à 2%. Après deux extractions par 150 ml d'éther diéthylique, la solution alcaline est clarifiée au charbon puis neutralisée

à pH 6,5 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le carbamate précipité est recueilli, lavé à l'eau et séché sous vide.

Rendement : 75%-88%

C.C.M. : acétate d'éthyle, méthanol et triéthylamine 18/2/1.

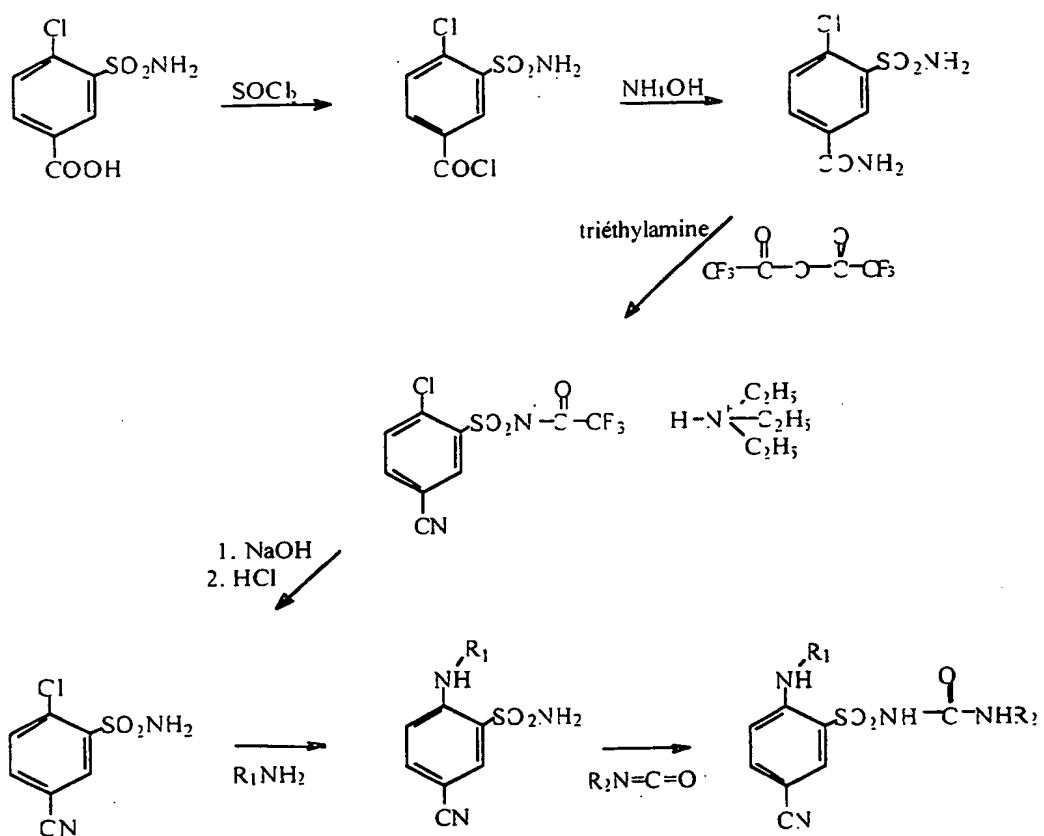
5

Exemple de composé préparé suivant ce procédé (Tableau 1) :  
n° 45.



Schéma 2  
Dérivés de benzonitriles

5



L'acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque est mis en réaction avec le chlorure de thionyle pour former le chlorure d'acide qui, en présence d'ammoniaque, génère le carboxamide correspondant. Ce dernier est déshydraté en présence d'anhydride trifluoroacétique. Le sulfonamide acylé lors de cette réaction est hydrolysé en présence d'exactly 2,5 équivalents de soude. Le sulfonamide est ensuite régénéré à pH acide. Le chlore est alors substitué par une amine adéquate. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude. La fonction carboxylique est ensuite régénérée par hydrolyse alcaline du benzonitrile.

#### 2.1.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzèncarboxamide

On fait réagir 0,01 mole d'acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque avec 25 ml de chlorure de thionyle. Cette solution est portée à reflux pendant 3 heures. Au terme, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis additionné de 10 ml de dioxane. Cette solution est ajoutée sous agitation à une solution préalablement refroidie constituée de 25 ml d'ammoniaque concentré et de 50 ml d'eau. L'excès d'ammoniaque est éliminé sous pression réduite. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Il est éventuellement recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 50-60%

Point de fusion : 220-222°C

Poids moléculaire : 234,656 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S).

C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique  
5 gouttes.

#### 2.2.) 4-Chloro-3-sulfamoylbenzonitrile

On ajoute à 0,01 mole de 4-chloro-3-sulfamoylbenzèncarboxamide 80 ml de tétrahydrofurane anhydre. Cette suspension est refroidie à 0°C puis additionnée successivement de 0,045 mole de

triéthylamine et de 0,02 mole d'anhydride trifluoracétique. La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le milieu réactionnel est concentré sous dépression. Le résidu est repris par de l'eau, filtré et lavé. Le produit obtenu est mis

5 en réaction avec 2.5 équivalents d'une solution de soude 2N pendant maximum 30 minutes. La solution est ensuite amenée à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité est ensuite recueilli rapidement sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 70-80%

10 Point de fusion : 199-201°C

Poids moléculaire : 216,64 (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S).

Analyse élémentaire : trouvée : +/- 0,4% de calculée.

C.C.M. : acétate d'éthyle 18/méthanol 4/acide formique  
5 gouttes.

15

### 2.3.) 4-Alkyl (ou aryl)amino-3-sulfamoylbenzonitriles

On procède comme en 1.2.) en utilisant le 4-chloro-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

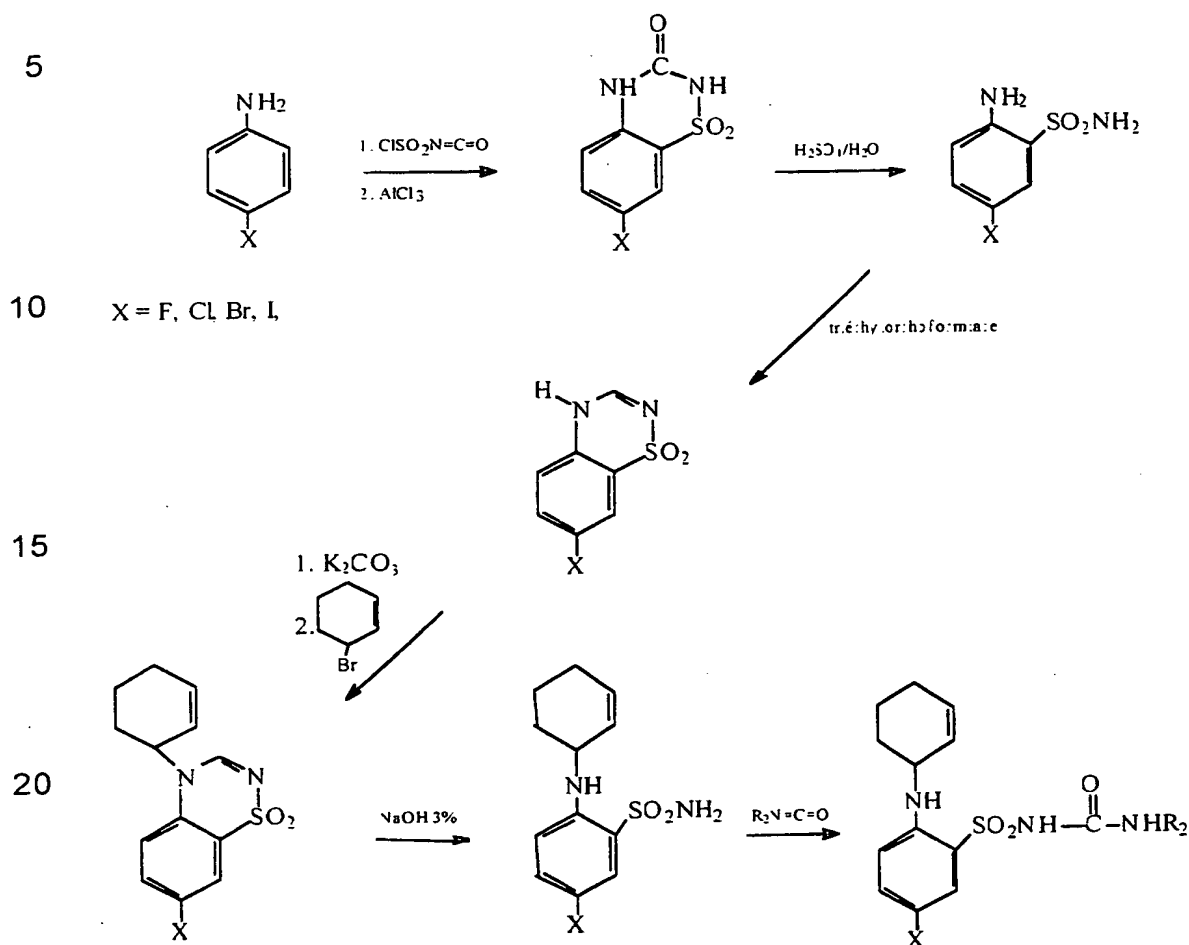
### 20 2.4.) N-[(2-alkyl (ou aryl)amino-5-cyanobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 4-alkyl (ou aryl)-amino-3-sulfamoylbenzonitrile comme matière première.

25 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :  
n°s 24; 43; 66; 97.

30

Schéma 3  
Dérivés halogénobenzéniques



Dérivés halogénobenzéniques

30

L'aniline adéquate est mise en réaction avec un léger excès de chlorosulfonylisocyanate à une température de  $-5^{\circ}\text{C}$ . Du chlorure d'aluminium est ensuite ajouté au milieu en vue d'obtenir le produit cyclisé suivant : 2,3-dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-

benzothiazidine 1,1-dioxyde. Ce dernier est hydrolysé par traitement en milieu sulfurique. L'aminosulfonamide est ensuite engagé dans une nouvelle réaction de cyclisation à l'orthoformate de triéthyle. Le 7-halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde obtenu est alkylé en position 4 par le 3-bromocyclohexène en présence de 4 équivalents de carbonate potassique.

Le 2-(cyclohexène-2-yl)amino-5-halogénobenzènesulfonamide est ensuite généré par traitement à la soude. La fonction sulfonylurée s'obtient par condensation de l'isocyanate choisi sur le sel sodique de sulfonamide préalablement préparé par réaction avec exactement 1 équivalent de soude.

3.1.) 2,3-Dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On solubilise 0,07 mole de chlorosulfonylisocyanate dans 90 ml de nitrométhane préalablement refroidi à -5°C puis on ajoute goutte à goutte 50 ml d'une solution de nitrométhane contenant 0,06 mole d'amine adéquate. On ajoute goutte à goutte 0,097 mole de chlorure d'aluminium au milieu. La solution est chauffée à reflux 45 minutes puis versée sur glace. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché. Le produit est éventuellement purifié par redissolution dans une solution aqueuse de bicarbonate sodique (5% m/vol) et reprécipitation par addition d'acide chlorhydrique 2N.

Rendement : 70-75%

C.C.M. : acétate d'éthyle 20/acide formique 5 gouttes.

3.2.) 2-Amino-5-halogénobenzènesulfonamides

On ajoute 0,01 mole de 2,3-dihydro-7-halogéno-3-oxo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.1.) à 100 ml d'un mélange acide sulfurique-eau (50/50). Le milieu réactionnel est porté à reflux une heure. Après refroidissement, la solution est amenée à pH 3 par de la soude à 30%. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 80-85%  
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique  
5 gouttes.

5 3.3.) 7-Halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On solubilise 0,01 mole de 2-amino-5-halogénobenzènesulfonamide préparé en 5.2.) dans 25 ml d'orthoformiate de triéthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux une heure. Après refroidissement, le précipité est recueilli sur filtre, lavé et

10 séché.

Rendement : 50-60%  
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique  
5 gouttes.

15 3.4.) 4-(Cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes

On met en suspension 0,01 mole de 7-halogéno-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.3.) dans 300 ml d'acétonitrile contenant 0,04 mole de carbonate potassique. Le milieu réactionnel est

20 porté à reflux 30 minutes puis additionné de 0,04 mole de 3-bromocyclohexène. Le reflux est maintenu durant 4 heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au terme, le carbonate potassique en excès est recueilli sur filtre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est additionné de 50 ml de

25 méthanol porté à ébullition. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé et séché.

Rendement : 60-70%  
C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique  
5 gouttes.

30

3.5.) 2-(Cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogénobenzène-sulfonamides

- 5 On ajoute à 0,01 mole de 4-(cyclohexèn-2-yl)-7-halogéno-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé en 5.4.) 50 ml de soude à 3%. La suspension est portée à 60°C pendant douze heures. Au terme, la solution est amenée à pH 7 par de l'acide chlorhydrique 5 N. Le précipité obtenu est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Rendement : 50-60%

C.C.M. : acétate d'éthyle 13/cyclohexane 7/acide formique  
5 gouttes.

- 10 3.6.) N-[(2-cyclohexèn-2-yl)-5-halogénobenzène)sulfonyl] N'-alkyl (ou aryl)urées

On procède comme en 1.3.) en utilisant du 2-(cyclohexèn-2-yl)amino-5-halogénobenzènesulfonamide comme matière première.

- 15 Exemples de composés préparés suivant ce procédé (Tableau 1) :  
n°s 68; 69; 70; 71; 72.

Le Tableau 1 donné ci-après se rapporte à la préparation d'une série de composés répondant à la formule générale (I).

Comme on l'a déjà précisé, les nouveaux dérivés de sulfonamides benzéniques ainsi décrits sont intéressants dans la prévention et/ou le traitement des maladies impliquant le thromboxane A<sub>2</sub> à différents niveaux et notamment :

Cardio-vasculaires et sanguins:

- Infarctus du myocarde,
- Formation de thrombus et lésions vasculaires,
- Troubles de l'hémostase,
- Athérosclérose,
- Artériosclérose,
- Ischémie myocardique,
- Hypertension artérielle.

Pulmonaires :

- Asthme,
- Bronchospasme,
- Hypertension pulmonaire.

De la reproduction :

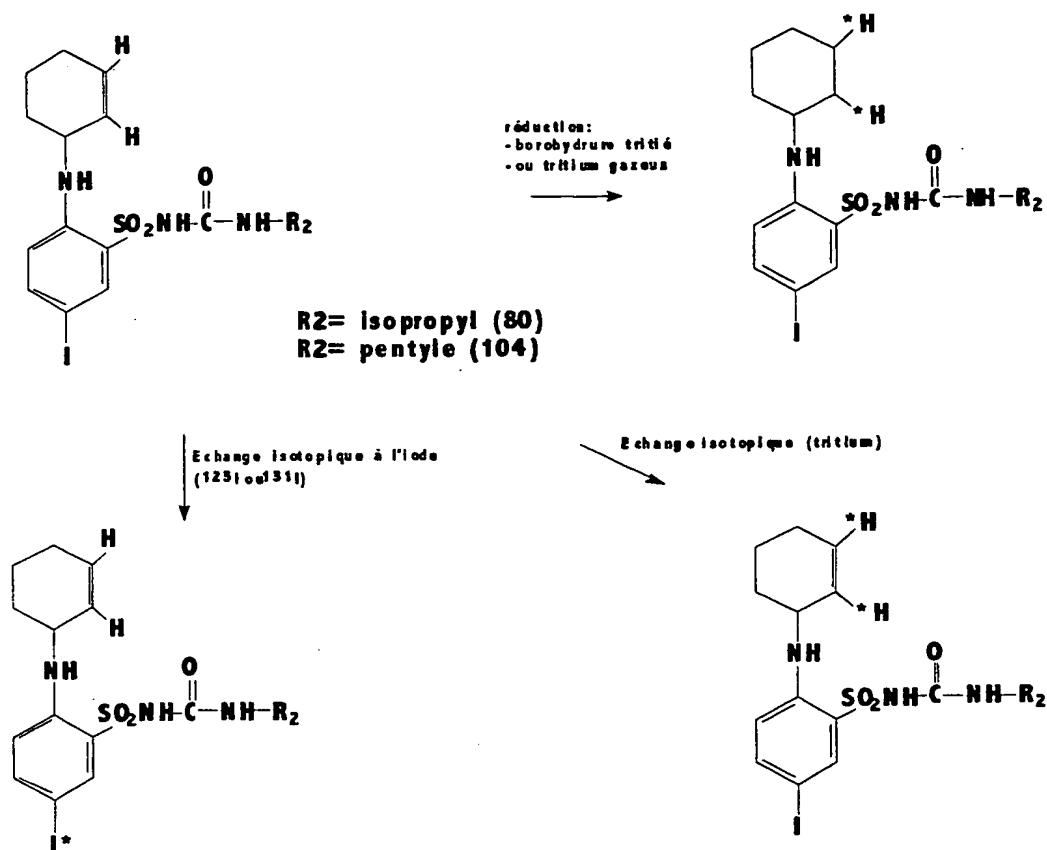
- Prééclampsie.

Rénaux :

- Hypertension rénale,
- Dysfonctionnement de la fonction rénale.

Les dérivés de l'invention sont également intéressants en vue de la conception d'un outil pharmacologique radiomarqué original des récepteurs au thromboxane A<sub>2</sub>. Le schéma 6 suivant montre ce type d'application au départ des composés n°s 80 et 104 (Tableau 1).





5

Comme on peut le voir, deux techniques de marquage sont envisagées :

- Une technique de marquage au tritium (<sup>3</sup>H).
  - soit par réduction avec un réducteur tritié : (hydrogène tritié ou borohydrure tritié).
  - soit par échange isotopique.
- Une technique de marquage à l'iode (<sup>125</sup>I ou <sup>131</sup>I) par échange isotopique.

Ce qui suit et les tableaux ci-après concernent des résultats de tests pharmacologiques réalisés sur un certain nombre de composés donnés dans le Tableau 1.

Pour opérer une première sélection, on a examiné la capacité de ces composés à déplacer de manière spécifique un ligand tritié, le [ $^3\text{H}$ ] SQ-29.548, du récepteur au thromboxane  $\text{A}_2$  des plaquettes humaines. Ce test de binding est, en effet, simple, rapide et permet ainsi une sélection du ou des produits qui possèdent une affinité marquée pour les récepteurs plaquettaires ( $\text{TP}\alpha$ ) au thromboxane  $\text{A}_2$ .

Le pouvoir antagoniste du  $\text{TXA}_2$  des composés sélectionnés a été évalué par un test de mesure d'agrégation plaquettaire induite par le U-46619 (agoniste stable du thromboxane  $\text{A}_2$ ) ou l'acide arachidonique.

Deux tests sur musculature lisse ont permis de confirmer le pouvoir antagoniste sur les récepteurs  $\text{TP}\alpha$  du thromboxane  $\text{A}_2$ . En effet, on a estimé la capacité des composés sélectionnés lors du binding à prévenir la contraction du fundus de rat induite par l'U-46619 et à relaxer l'aorte de rat précontractée par ce même agoniste stable du  $\text{TXA}_2$ .

Tous les résultats sont exposés en parallèle avec ceux de deux antagonistes du thromboxane  $\text{A}_2$  décrits dans la littérature et qui ont fait l'objet d'études cliniques approfondies : le sulotroban et la SQ-29.548.

Le SQ-29.548 et le U-46619 sont respectivement l'acide [15-[1- $\alpha$ ,2- $\beta$  (5Z),3- $\beta$ ,4- $\alpha$ ]-7-[3-[2-[phénylamino)-carbonyl]hydrazino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque et la 9,11-didésoxy,11- $\alpha$ ,9- $\alpha$ -époxy-méthanoprostaglandine  $\text{F}_{2a}$ .

Les matériels et méthodes utilisés pour les tests pharmacologiques sont ceux décrits dans la littérature.

TABLEAU 2

Liaison au récepteur du thromboxane A<sub>2</sub> des plaquettes humainesRésultats du test de binding sur plaquettes humaines

| Composé<br>numéro      | Test de binding                            |  |                            |
|------------------------|--|--|----------------------------|
|                        | $10^{-6}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | $10^{-7}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | IC 50 <sup>2</sup><br>(nM) |
| Sulotroban             | 55,6                                       | 16,5                                       | 1100                       |
| SQ-29.548              | 100  | 72,0                                       | 23,2                       |
| 1                      | 93,6                                       | 68,0                                       |                            |
| 2                      | 67,7                                       |  |                            |
| 3                      | 20,1                                       |  |                            |
| 4                      | 50,0                                       |  |                            |
| 5                      | 72,1                                       |  |                            |
| 6                      | 29,8                                       |  |                            |
| 7                      | 42,9                                       |  |                            |
| 8                      | 33,0                                       |  |                            |
| 9                      | 15,4                                       |  |                            |
| 10                     | 57,7                                       |  |                            |
| 11                     | 63,7                                       |  |                            |
| 12                     | 67,2                                       |  |                            |
| 13                     | 97,7                                       | 60,3                                       |                            |
| 14                     | 92,9                                       | 34,0                                       |                            |
| 15                     | 81,0                                       | 16,6                                       |                            |
| 16                     | 100  | 46,1                                       |                            |
| 17                     | 100  | 88,0                                       | 22,7                       |
| 18                     | 100  | 88,9                                       | 24,2                       |
| 19                     | 97,8                                       | 93,3                                       | 3,96                       |
| 20                     | 1,6  |  |                            |
| 21                     | 92,2                                       | 44,2                                       |                            |
| Déviation standard <5% |  |  |                            |

TABLEAU 2 (suite)

5

| Composé<br>numéro | Test de binding                            |  |                            |
|-------------------|--|--|----------------------------|
|                   | $10^{-6}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | $10^{-7}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | IC 50 <sup>2</sup><br>(nM) |
| 22                | 100  | 84,1                                       | 41,7                       |
| 23                | 95,5                                       | 62,9                                       |                            |
| 24                | 73,7                                       |  |                            |
| 25                | 100  | 95,2                                       | 10,5                       |
| 26                | 94,3                                       | 93,3                                       | 16,9                       |
| 27                | 79,6                                       |  |                            |
| 28                | 81,9                                       | 39,6                                       |                            |
| 29                | 97,4                                       | 95,4                                       | 7,8                        |
| 30                | 95,1                                       | 80,8                                       |                            |
| 31                | 80,5                                       | 42,2                                       |                            |
| 32                | 86,7                                       | 46,0                                       |                            |
| 33                | 86,6                                       | 52,4                                       |                            |
| 34                | 77,3                                       |  |                            |
| 35                | 45,0                                       |  |                            |
| 36                | 75,6                                       |  |                            |
| 37                | 72,3                                       |  |                            |
| 38                | 77,2                                       |  |                            |
| 39                | 74,5                                       |  |                            |
| 40                | 94,4                                       | 63,0                                       | 26,9                       |
| 41                | 75,9                                       |  |                            |
| 42                | 92,3                                       | 50,5                                       |                            |
| 43                | 50,0                                       |  |                            |
| 44                | 80,2                                       | 51,3                                       |                            |

|                        |      |      |  |
|------------------------|------|------|--|
| 45                     | 79.9 | 50.4 |  |
| Déviation standard <5% |      |      |  |

TABLEAU 2 (suite)

5

| Composé<br>numéro | Test de binding                            |  |                            |
|-------------------|--|--|----------------------------|
|                   | $10^{-6}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | $10^{-7}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | IC 50 <sup>2</sup><br>(nM) |
| 46                | 1,4  |  |                            |
| 47                | 98,7                                       | 89,4                                       |                            |
| 48                | 51,9                                       |  |                            |
| 49                | 98,3                                       | 94,9                                       | 2,0                        |
| 50                | 95,7                                       | 76,0                                       |                            |
| 51                | 64,7                                       |  |                            |
| 52                | 99,0                                       | 93,9                                       | 2,8                        |
| 53                | 36,5                                       |  |                            |
| 54                | 91,7                                       |  |                            |
| 55                | 98,2                                       | 93,3                                       | 3,4                        |
| 56                | 0,0  |  |                            |
| 57                | 67,0                                       |  |                            |
| 58                | 83,2                                       |  |                            |
| 59                | 92,2                                       |  |                            |
| 60                | 79,1                                       |  |                            |
| 61                | 98,6                                       | 94,8                                       | 1,1                        |
| 62                | 3,7  |  |                            |
| 63                | 7,5  |  |                            |
| 64                | 57,8                                       |  |                            |
| 65                | 46,6                                       |  |                            |
| 66                | 49,6                                       |  |                            |
| 67                | 98,3                                       | 95,8                                       | 1,3                        |
| 68                | 93,2                                       | 67,4                                       |                            |

|                        |      |  |  |
|------------------------|------|--|--|
| 69                     | 13,2 |  |  |
| Déviation standard <5% |      |  |  |

TABLEAU 2 (suite)

| Composé<br>numéro      | Test de binding                            |  |                                   |
|------------------------|--|--|-----------------------------------|
|                        | $10^{-6}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | $10^{-7}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | IC 50 <sup>2</sup><br>( $\eta$ M) |
| 70                     | 63,8                                       |  |                                   |
| 71                     | 77,8                                       |  |                                   |
| 72                     | 86,5                                       | 52,7                                       |                                   |
| 73                     | 98,3                                       | 95,6                                       | 1,2                               |
| 74                     | 90,9                                       |  |                                   |
| 75                     | 93,1                                       |  |                                   |
| 76                     | 97,6                                       | 93,5                                       | 3,5                               |
| 77                     | 79,4                                       |  |                                   |
| 78                     | 95,3                                       | 71,6                                       | 4,2                               |
| 79                     | 96,6                                       |  |                                   |
| 80                     | 98,6                                       | 97,9                                       | 2,4                               |
| 81                     | 93,3                                       | 65,0                                       | 57,8                              |
| 82                     | 98,5                                       | 98,0                                       | 4,5                               |
| 83                     | 98,5                                       | 92,7                                       | 4,5                               |
| 84                     | 96,9                                       | 73,7                                       | 23,9                              |
| 85                     | 92,9                                       | 42,5                                       | 107,2                             |
| 86                     | 98,4                                       | 94,3                                       | 1,83                              |
| 87                     | 95,6                                       | 76,0                                       | 18,1                              |
| 88                     | 95,4                                       | 82,0                                       | 16,2                              |
| 89                     | 96,6                                       | 83,5                                       | 11,5                              |
| 90                     | 96,9                                       | 88,6                                       | 5,46                              |
| 91                     | 97,3                                       | 90,8                                       | 3,31                              |
| 92                     | 98,8                                       | 95,2                                       | 1,62                              |
| Déviation standard <5% |  |  |                                   |

TABLEAU 2 (suite)

| Composé numéro         | Test de binding                            |  |                            |
|------------------------|--|--|----------------------------|
|                        | $10^{-5}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | $10^{-7}$ M : (%) <sup>1</sup><br>affinité | IC 50 <sup>2</sup><br>(nM) |
| 93                     | 97.9                                       | 90.2                                       | 7.8                        |
| 94                     | 98.4                                       |  | 2.82                       |
| 95                     | 98.5                                       |  | 1.45                       |
| 96                     | 92.3                                       |  | 43.95                      |
| 97                     | 89.7                                       |  | 98.48                      |
| Déviation standard <5% |  |  |                            |

5 <sup>1</sup> Affinité : Exprime le pourcentage de [<sup>3</sup>H]SQ-29.548 spécifiquement déplacé par le composé examiné.

<sup>2</sup> IC 50 : Exprime les concentrations requises pour déplacer 50% de [<sup>3</sup>H]SQ-29.548 lié aux récepteurs TP $\alpha$ .

10 Test selon :

Cozzi P., Giordani A., Menichincheri M., Pillan A., Pinciroli V., Rossi A., Tonani R., Volpi D., Tamburin M., Ferrario R., Fusar D., Salvati P.,  
- Agents combining thromboxane receptor antagonism with  
thromboxane synthase inhibition : [[[2-(1H-imidazol-1-

15 yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic acids. - *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 3588-3604.



**TABLEAU 3 : Agrégation plaquettaire**  
Résultats du test d'agrégation plaquettaire sur plaquettes humaines

| Composé                | Test d'agrégation plaquettaire                 |                                     |
|------------------------|--|-------------------------------------|
|                        | Acide arachidonique<br>IC 50 <sup>1</sup> (µM) | U-46.619<br>IC 50 <sup>1</sup> (µM) |
| Sulotroban             | 11,7   | 10,5                                |
| SQ-29.548              | 0,035  | 0,034                               |
| 18                     | 0.36   | 0,48                                |
| Déviation standard <5% |  |                                     |

- 5      <sup>1</sup>IC 50 : Exprime les concentrations requises pour réduire de 50% l'agrégation plaquettaire induite par 0,6 nM d'acide arachidonique (AA) ou par 30 nM de U-46619.

Test décrit selon :

- 10      Born G.V.R., Cross M. J., - The aggregation of blood platelets. - *J. Physiol.*, **1963**, 168, 178-195.
- Tsuyoshi T., Masayuki Y., Shuichi W., Kazuhiro K., Takashi Y., - Design, synthesis, and pharmacology of 3-substituted sodium azulene - 1 sulfonates and related compounds : Non-prostaboid thromboxane A<sub>2</sub>
- 15      receptor antagonists. - *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 791-800.

TABLEAU 4 : Contraction de l'aorte de rat  
Résultats du test de contraction d'aorte de rat

| Composé                | Test de contraction d'aorte de rat<br>IC 50 <sup>1</sup> (nM) |
|------------------------|---|
| Sulotroban             | 1.6.10 <sup>3</sup>   |
| SQ-29.548              | 31,8  |
| 17                     | 1,38  |
| 18                     | 1,21  |
| 22                     | 37,6  |
| 25                     | 19,7  |
| 29                     | 20,6  |
| 40                     | 17,7  |
| Déviation standard <5% |   |

5     <sup>1</sup>IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50% l'intensité du tonus musculaire de l'aorte de rat induit par le U-46619 (0,03 µM).

Test décrit selon :

10    de Tullio P., Pirotte B., Lebrun P., Fontaine J., Dupont L., Antoine M. H., Ouedraogo R., Khelili S., Maggetto C., Masereel B., Diouf O., Podona T., Delarge J., 3-and-4-substituted 4H-pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxides as potassium channels openers : synthesis pharmacological evaluation, and structure-activity relationships. - *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 15    937-948.

TABLEAU 5 : Contraction de fundus de rat  
Résultats du test de prévention de contraction de fundus de rat

| Composé                | Test de prévention de contraction de fundus de rat<br>IC 50 <sup>1</sup> (μM) |
|------------------------|---|
| Sulotroban             | 0,83  |
| SQ-29.548              | 0,18  |
| 18                     | 0,07  |
| Déviation standard <5% |   |

5

<sup>1</sup>IC 50 : Exprime les concentrations en composé réduisant de 50% l'amplitude maximale de la contraction induite par 5 μg de U-46619.

Test décrit selon :

10 Harris N., Greenberg R., Phillips M. B., Michel I. M., Goldenberg H. J., Haslanger M. F., Steinbacher T.E., - Effects of SQ-27,427, a thromboxane A2 receptor antagonist, in the human platelet and isolated smooth muscle. - *Eur. J. Pharmacol.*, **1984**, 103, 9-18.

15

TABLEAU 1

| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z                  | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | PF, °C  | Rende-<br>ment<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|---------|-------------------------|
| 1                      | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O                  | cycloheptyle   | isopropyle     | 153-155 | 74,6                    |
| 2                      | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O                  | cyclopentyle   | isopropyle     | 141-143 | 72,3                    |
| 3                      | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | m-tolyle       | isopropyle     | 170-172 | 62,0                    |
| 4                      | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclopentyle   | cyclohexyle    | 172-174 | 51,5                    |
| 5                      | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclohexyle    | cyclohexyle    | 179-181 | 58,7                    |
| 6                      | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | m-tolyle       | cyclohexyle    | 175-177 | 33,7                    |
| 7                      | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclohexyle    | isopropyle     | 168-170 | 32,2                    |
| 8                      | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cycloheptyle   | isopropyle     | 153-155 | 46,0                    |
| 9                      | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN               | cyclooctyle    | isopropyle     | 148-150 | 36,2                    |
| 10                     | 1.6.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | CH-NO <sub>2</sub> | m-tolyle       | cyclohexyle    | 176-178 | 46,5                    |
| 11                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | m-tolyle       | isopropyle     | 134-136 | 60,8                    |
| 12                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cycloheptyle   | isopropyle     | 146-148 | 66,5                    |
| 13                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O                  | cyclohexyle    | isopropyle     | 149-151 | 70,1                    |
| 14                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cyclohexyle    | isopropyle     | 140-142 | 34,4                    |
| 15                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cyclooctyle    | isopropyle     | 160-162 | 52,5                    |
| 16                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S                  | cyclohexyle    | cyclohexyle    | 167-169 | 40,8                    |

TABLEAU 1 (SUITE)

| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z    | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | PF, °C  | Rende-<br>ment,<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|------|----------------|------------------|---------|--------------------------|
| 17                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyle    | cyclohexyle      | 181-183 | 50,2                     |
| 18                     | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | ---            | N-CN | m-toluyle      | [homopipéridino] | 161-163 | 5,4                      |
| 19                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | m-toluyle      | tert-butyle      | 81-83   | 75,2                     |
| 20                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | propyle        | isopropyle       | 138-140 | 80,8                     |
| 21                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | benzyle        | isopropyle       | 144-146 | 74,3                     |
| 22                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cycloheptyle   | cyclohexyle      | 174-176 | 48,8                     |
| 23                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclooctyle    | cyclohexyle      | 150-152 | 45,4                     |
| 24                     | 2.4.                      | CN              | NH             | NH             | O    | m-toluyle      | isopropyle       | 133-135 | 28,3                     |
| 25                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cycloheptyle   | tert-butyle      | 135-137 | 68,2                     |
| 26                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclooctyle    | tert-butyle      | 136-138 | 61,3                     |
| 27                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyle    | éthyle           | 163-164 | 72,2                     |
| 28                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cycloheptyle   | éthyle           | 153-155 | 74,3                     |
| 29                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyle    | tert-butyle      | 147-149 | 70,2                     |
| 30                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | o-toluyle      | isopropyle       | 109-111 | 74,3                     |
| 31                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | phényle        | allyle           | 150-152 | 53,2                     |
| 32                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyle    | allyle           | 152-154 | 56,3                     |

TABLEAU 1 (SUITE)

| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | PF, °C  | Rende-<br>ment<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---------|-------------------------|
| 33                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cycloheptyle   | allyle         | 138-140 | 58,2                    |
| 34                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclooctyle    | allyle         | 159-161 | 47,3                    |
| 35                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | propyle        | isopropyle     | 151-153 | 72,7                    |
| 36                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | benzyle        | isopropyle     | 149-151 | 62,8                    |
| 37                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclopentyle   | isopropyle     | 156-158 | 68,9                    |
| 38                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclohexyle    | isopropyle     | 149-151 | 63,7                    |
| 39                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cycloheptyle   | éthyle         | 162-164 | 62,4                    |
| 40                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cycloheptyle   | cyclohexyle    | 172-174 | 38,3                    |
| 41                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclooctyle    | cyclohexyle    | 177-179 | 30,3                    |
| 42                     | 1.4.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | S | cyclohexyle    | furfuryle      | 168-169 | 27,2                    |
| 43                     | 2.4.                      | CN              | NH             | NH             | O | cyclohexyle    | isopropyle     | 148-150 | 32,3                    |
| 44                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclooctyle    | éthyle         | 154-155 | 60,8                    |
| 45                     | 1.7.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | O              | O | cyclopentyle   | éthyle         | 147-149 | 27,4                    |
| 46                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | caproyle       | isopropyle     | 132-134 | 25,8                    |
| 47                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | adamantyle     | tert-butyle    | 169-171 | 54,3                    |
| 48                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclododécyle  | isopropyle     | 162-164 | 50,8                    |

TABLEAU 1 (SUITE)

| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z    | R <sub>1</sub>      | R <sub>2</sub> | PF, °C  | Rende-<br>ment<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|------|---------------------|----------------|---------|-------------------------|
| 49                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 2,3-diméthylphényle | isopropyle     | 146-148 | 28,3                    |
| 50                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | p-toluyle           | isopropyle     | 132-134 | 70,8                    |
| 51                     | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN | m-toluyle           | tert-butyle    | 180-182 | 25,3                    |
| 52                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | o-toluyle           | tert-butyle    | 90-92   | 71,4                    |
| 53                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 3-carboxyphényle    | isopropyle     | 167-169 | 24,2                    |
| 54                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | norbornyle          | isopropyle     | 177-179 | 48,3                    |
| 55                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | norbornyle          | tert-butyle    | 111-113 | 45,4                    |
| 56                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | tert-butyle         | isopropyle     | 165-167 | 58,3                    |
| 57                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | hexyle              | isopropyle     | 126-128 | 75,4                    |
| 58                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | adamantyle          | isopropyle     | 179-181 | 43,8                    |
| 59                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | hexyle              | tert-butyle    | 112-114 | 72,8                    |
| 60                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | décyle              | isopropyle     | 99-101  | 58,3                    |
| 61                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyle         | pentyle        | 138-140 | 60,2                    |
| 62                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | ---            | NH             | O    | [morpholino]        | isopropyle     | 183-185 | 28,3                    |
| 63                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | ---            | NH             | O    | [morpholino]        | tert-butyle    | 172-174 | 25,4                    |
| 64                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | ---            | NH             | O    | [homopipéridino]    | isopropyle     | 110-112 | 22,1                    |

TABLEAU 1 (SUITE)

| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z    | R <sub>1</sub>        | R <sub>2</sub> | PF, °C  | Rende-<br>ment<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|------|-----------------------|----------------|---------|-------------------------|
| 65                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | cyclohexyle           | phényle        | 178-180 | 27,4                    |
| 66                     | 2.4.                      | CN              | NH             | NH             | O    | norbornyle            | isopropyle     | 149-151 | 24,7                    |
| 67                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | p-toluyle             | tert-butyle    | 126-128 | 64,3                    |
| 68                     | 3.6.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexényle       | isopropyle     | 156-158 | 23,8                    |
| 69                     | 3.6.                      | F               | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexényle       | isopropyle     | 127-129 | 12,8                    |
| 70                     | 3.6.                      | Cl              | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexényle       | isopropyle     | 132-134 | 15,3                    |
| 71                     | 3.6.                      | Br              | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexényle       | isopropyle     | 143-145 | 18,4                    |
| 72                     | 3.6.                      | I               | NH             | NH             | O    | 2-cyclohexényle       | isopropyle     | 148-150 | 17,6                    |
| 73                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 2,3-diméthylphényle   | tert-butyle    | 159-161 | 24,8                    |
| 74                     | 1.5.2.                    | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | N-CN | cyclohexyle           | tert-butyle    | 192-194 | 35,8                    |
| 75                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phényléthyle (rac.) | isopropyle     | 108-110 | 38,4                    |
| 76                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phényléthyle (rac.) | tert-butyle    | 146-148 | 35,2                    |
| 77                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phényléthyle (S)    | isopropyle     | 108-110 | 28,3                    |
| 78                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phényléthyle (S)    | tert-butyle    | 113-115 | 25,4                    |
| 79                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phényléthyle (R)    | isopropyle     | 108-110 | 23,1                    |
| 80                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O    | 1-phényléthyle (R)    | tert-butyle    | 113-115 | 22,8                    |



TABLEAU 1 (SUITE)

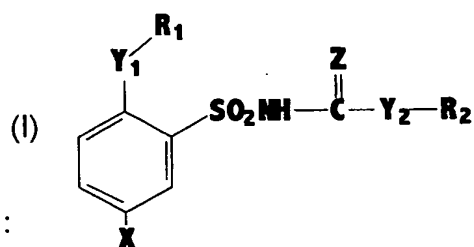
| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z | R <sub>1</sub>             | R <sub>2</sub> | PF, °C  | Rende-<br>ment<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|---|----------------------------|----------------|---------|-------------------------|
| 81                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyle                | propyle        | 137-139 | 78,8                    |
| 82                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyle                | butyle         | 158-160 | 72,1                    |
| 83                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyle                | hexyle         | 115-117 | 70,8                    |
| 84                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyle                | heptyle        | 117-119 | 76,3                    |
| 85                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | cyclohexyle                | octyle         | 93-95   | 65,4                    |
| 86                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,4,6-<br>triméthylphényle | isopropyle     | 170-172 | 20,8                    |
| 87                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 3,4-diméthylphényle        | isopropyle     | 149-151 | 35,4                    |
| 88                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 3,5-diméthylphényle        | isopropyle     | 147-149 | 18,8                    |
| 89                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,5-diméthylphényle        | isopropyle     | 148-150 | 27,3                    |
| 90                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,4-diméthylphényle        | isopropyle     | 162-164 | 35,4                    |
| 91                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,6-diméthylphényle        | isopropyle     | 148-150 | 20,2                    |
| 92                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | 2,4,6-<br>triméthylphényle | pentyle        | 146-148 | 18,2                    |
| 93                     | 3.6.                      | I               | NH             | NH             | O | 2-cyclohexényle            | pentyle        | 148-150 | 14,3                    |
| 94                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | o-toluyle                  | pentyle        | 127-129 | 68,4                    |

TABLEAU 1 (SUITE)

| Compo-<br>sé<br>numéro | Procédé<br>de<br>synthèse | X               | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Z | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | PF, °C  | Rende-<br>ment<br>(en%) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|---------|-------------------------|
| 95                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | p-toluyle      | penyle         | 146-148 | 70,1                    |
| 96                     | 1.3.                      | NO <sub>2</sub> | NH             | NH             | O | m-toluyle      | penyle         | 129-131 | 71,2                    |
| 97                     | 2.4.                      | CN              | NH             | NH             | O | cyclohexyle    | penyle         | 144-146 | 27,8                    |

# REVENDEICATIONS

1.- Dérivé de sulfonamides benzéniques répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

X représente un groupe nitro, cyano, halogéno, éventuellement radioactif.

Y<sub>1</sub> représente un groupe aminé secondaire ou tertiaire, du soufre ou de l'oxygène;

Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH, de l'azote ou de l'oxygène;

Z représente de l'oxygène, du soufre, -N-CN ou -CH-NO<sub>2</sub>;

et

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, de 2 à 12 atomes de carbone, un groupe alicyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement radioactif, un groupe aryle, substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy et halogène, ou un groupe arylalkyle,

ou bien R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> forment avec Y<sub>1</sub> et/ou Y<sub>2</sub> un groupe hétérocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé

à l'exception des dérivés pour lesquels X est un groupe nitro, Y<sub>1</sub> représente un groupe amine secondaire (-NH-), Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH, Z un oxygène, R<sub>2</sub>, un isopropyle et R<sub>1</sub> un élément sélectionné dans le groupe constitué de (*m*-toluyle, phenyle et

cyclooctyle) et à l'exception du N-[(2-CYCLOOCTYLAMINO-5-CYANOBENZENE)SULFONYL] N'-ISOPROPYL UREE. ;

5                    2.- Dérivé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X représente groupe nitro, cyano, bromo, iodo.

3.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que Y<sub>1</sub> représente un groupe -NH et Y<sub>2</sub> représente un groupe -NH ou un atome d'oxygène.

10                   4.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment un groupe éthyle, butyle, tert-butyle, propyle, isopropyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle, amyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle, 2-cyclohexényle, 15 m-toluyle, o-toluyle, p-toluyle, phényle, allyle, adamantyle, norbornyle; caproyle, 3-carboxyphényle, 2,3-diméthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 2,6-diméthylphényle, 3,4-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 2,4,6-triméthylphényle, furfuryle, benzyle ou 1-phényléthyle.

20                   5.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R<sub>2</sub> et Y<sub>2</sub> forment un groupe homopipéridino.

6.- Dérivé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R<sub>1</sub> et Y<sub>1</sub> forment un groupe morpholino ou homopipéridino.

25                   7.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est constitué par un sel choisi dans le groupe formé par les sels sodiques, les sels potassiques et les sels d'acides aminés tels que lysine, arginine.

30                   8.- Dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :  
la N-[(2-cyclohexylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-tert-butyl urée,  
la N-cyano-N'-[(2-métatoluylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]homopipéridinoamidine,

la N-[(2-cycloheptylamino-5-nitrobenzène)sulfonyl]N'-cyclohexyl thiourée,  
et

la N-[(cyclohexèn-2-yl)-5-iodobenzène)sulfonyl]N'-pentyl urée.

5 9.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de sulfonamide benzénique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8 en mélange avec un excipient pharmaceutique acceptable et éventuellement d'autres agents thérapeutiques.

10 10.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des maladies impliquant le thromboxane A<sub>2</sub>, tel que, par exemple, celles aux niveaux cardio-vasculaire et sanguins, pulmonaires, de la reproduction et rénaux.

15 11.- Utilisation d'un dérivé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, comme outil pharmacologique radiomarké des récepteurs au thromboxane A<sub>2</sub>.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No

PCT/EP 00/00225

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C311/58 C07C311/51 C07C311/59 C07C311/60 C07C311/64  
C07C317/36 C07C335/42 C07D295/08 C07D295/21 C07D307/66  
A61K31/18 A61K31/64

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X           | EP 0 044 807 A (CIBA-GEIGY)<br>27 janvier 1982 (1982-01-27)<br>composés de formule VII, (X-A) <sub>m</sub> =<br>2-O-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ; R <sub>1</sub> = F, Br<br>---   | 1, 4                          |
| A           | P. WANGEMANN, ET AL.: "Chloride-channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Structure activity relationship"<br>PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY,<br>vol. 407, Suppl. 2, 1986, pages S128-S141,<br>XP002114292<br>Springer Verlag, Berlin., DE<br>ISSN: 0031-6768<br>composé 169<br>---<br>-/- | 1                             |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De demande internationale No

PCT/EP 00/00225

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A         | <p>M. WITTNER, ET AL.: "Analogues of torasemide - structure function realtionships - experiments in the thick ascending limb of the loop of Henle of rabbit nephron"</p> <p>PFLUEGERS ARCHIV - EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY,</p> <p>vol. 408, no. 1, janvier 1987 (1987-01), pages 54-62, XP002114293</p> <p>Springer Verlag, Berlin., DE</p> <p>ISSN: 0031-6768</p> <p>composés 35-37</p> <p>----</p> | 1                             |
| A         | <p>DE 40 41 780 A (BOEHRINGER MANNHEIM)</p> <p>25 juin 1992 (1992-06-25)</p> <p>le document en entier</p> <p>----</p>  | 10                            |
| A         | <p>EP 0 365 183 A (SMITH KLINE &amp; FRENCH LABORATORIES) 25 avril 1990 (1990-04-25)</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>   | 10                            |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International No

PCT/EP 00/00225

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0044807                                      | A | 27-01-1982             | CH 657849 A                             | 30-09-1986             |
|   |   |                        | AT 16555 T                              | 15-12-1985             |
|   |   |                        | AT 17431 T                              | 15-02-1986             |
|   |   |                        | AT 4526 T                               | 15-09-1983             |
|   |   |                        | AU 545208 B                             | 04-07-1985             |
|   |   |                        | BG 60335 B                              | 27-05-1994             |
|   |   |                        | BG 61518 B                              | 31-10-1997             |
|   |   |                        | BR 8104617 A                            | 06-04-1982             |
|   |   |                        | BR 8104618 A                            | 06-04-1982             |
|   |   |                        | BR 8104619 A                            | 06-04-1982             |
|   |   |                        | CA 1330438 A                            | 28-06-1994             |
|   |   |                        | CA 1205482 C                            | 03-06-1986             |
|   |   |                        | CA 1205482 A                            | 03-06-1986             |
|   |   |                        | CS 224000 B                             | 25-11-1983             |
|   |   |                        | CY 1438 A                               | 10-03-1989             |
|   |   |                        | DD 215461 A                             | 14-11-1984             |
|   |   |                        | DD 220601 A                             | 03-04-1985             |
|   |   |                        | DE 3160818 D                            | 06-10-1983             |
|   |   |                        | DE 3172974 D                            | 02-01-1986             |
|   |   |                        | DE 3173493 D                            | 27-02-1986             |
|   |   |                        | DK 2392 A, B,                           | 08-01-1992             |
|   |   |                        | DK 144190 A, B,                         | 13-06-1990             |
|   |   |                        | DK 189391 A, B,                         | 20-11-1991             |
|   |   |                        | DK 318681 A, B,                         | 18-01-1982             |
|   |   |                        | EG 15401 A                              | 30-08-1992             |
|   |   |                        | EP 0044808 A                            | 27-01-1982             |
|   |   |                        | EP 0044809 A                            | 27-01-1982             |
|   |   |                        | ES 504013 D                             | 16-03-1983             |
|   |   |                        | ES 8304553 A                            | 01-06-1983             |
|   |   |                        | ES 518258 D                             | 16-01-1984             |
|   |   |                        | ES 8401950 A                            | 01-04-1984             |
|   |   |                        | GR 74308 A                              | 22-06-1984             |
|   |   |                        | KE 3819 A                               | 05-08-1988             |
|   |   |                        | KR 8500495 B                            | 11-04-1985             |
|   |   |                        | MX 170994 B                             | 24-09-1993             |
|   |   |                        | MX 170995 B                             | 24-09-1993             |
|   |   |                        | MX 6981 E                               | 19-01-1987             |
|   |   |                        | MY 58186 A                              | 31-12-1986             |
|   |   |                        | MY 13887 A                              | 31-12-1987             |
|   |   |                        | NZ 197733 A                             | 09-11-1984             |
|   |   |                        | PH 18233 A                              | 03-05-1985             |
|   |   |                        | RO 83456 A                              | 21-02-1984             |
|   |   |                        | TR 21355 A                              | 18-04-1984             |
|   |   |                        | US 4510325 A                            | 09-04-1985             |
|   |   |                        | US 4476321 A                            | 09-10-1984             |
|   |   |                        | US 4419121 A                            | 06-12-1983             |
|   |   |                        | US 4514212 A                            | 30-04-1985             |
|   |   |                        | US 4444583 A                            | 24-04-1984             |
|   |   |                        | US 4561878 A                            | 31-12-1985             |
|   |   |                        | US 4537619 A                            | 27-08-1985             |
| DE 4041780                                      | A | 25-06-1992             | AT 121076 T                             | 15-04-1995             |
|   |   |                        | AU 662308 B                             | 31-08-1995             |
|   |   |                        | AU 9088991 A                            | 22-07-1992             |
|   |   |                        | CA 2098929 A                            | 25-06-1992             |
|   |   |                        | DE 59105207 D                           | 18-05-1995             |
|   |   |                        | WO 9211234 A                            | 09-07-1992             |
|   |   |                        | EP 0564499 A                            | 13-10-1993             |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. de Internationale No

PCT/EP 00/00225

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| DE 4041780 A                                    |                        | FI 932895 A                             | 23-06-1993             |
|   |                        | HU 68720 A                              | 28-07-1995             |
|   |                        | JP 6503822 T                            | 28-04-1994             |
|   |                        | MX 9102772 A                            | 01-06-1992             |
|   |                        | NZ 241117 A                             | 25-11-1994             |
|   |                        | PT 99924 A                              | 29-01-1993             |
|   |                        | US 5446065 A                            | 29-08-1995             |
|   |                        | ZA 9110040 A                            | 28-10-1992             |
| EP 0365183 A                                    | 25-04-1990             | AT 85608 T                              | 15-02-1993             |
|   |                        | AU 621667 B                             | 19-03-1992             |
|   |                        | AU 4257889 A                            | 12-04-1990             |
|   |                        | DE 68904863 D                           | 25-03-1993             |
|   |                        | DE 68904863 T                           | 24-06-1993             |
|   |                        | DK 496089 A                             | 11-04-1990             |
|   |                        | ES 2054020 T                            | 01-08-1994             |
|   |                        | JP 2157258 A                            | 18-06-1990             |
|   |                        | PT 91931 A, B                           | 30-04-1990             |
|   |                        | US 5280043 A                            | 18-01-1994             |
|   |                        | ZA 8907660 A                            | 26-09-1990             |

# PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

|   |   |   |
|---|---|---|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br><b>de195</b> | <b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après<br><b>A DONNER</b> |   |
| Demande internationale n°<br><b>PCT/EP 00/ 00225</b>              | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br><b>12/01/2000</b>  | (Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)<br><b>15/01/1999</b> |
| Déposant<br><br><b>UNIVERSITE DE LIEGE et al.</b>                 |   |   |

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Translation  
09/488930  
5020

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9

|   |   |  |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>del95  | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/EP00/00225   | International filing date (day/month/year)<br>12 January 2000 (12.01.00)  | Priority date (day/month/year)<br>15 January 1999 (15.01.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07C 311/58 |   |  |
| Applicant<br>UNIVERSITE DE LIEGE  |   |  |

|   |   |
|---|---|
| 1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. |   |
| 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/>   | This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). |
| These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.  |   |
| 3. This report contains indications relating to the following items:  |   |
| I <input checked="" type="checkbox"/>   | Basis of the report   |
| II <input type="checkbox"/>   | Priority  |
| III <input checked="" type="checkbox"/>   | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability  |
| IV <input type="checkbox"/>   | Lack of unity of invention  |
| V <input checked="" type="checkbox"/>   | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement   |
| VI <input type="checkbox"/>   | Certain documents cited   |
| VII <input type="checkbox"/>  | Certain defects in the international application  |
| VIII <input checked="" type="checkbox"/>  | Certain observations on the international application   |

|   |  |
|---|--|
| Date of submission of the demand<br>26 June 2000 (26.06.00) | Date of completion of this report<br>14 February 2001 (14.02.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP                     | Authorized officer   |
| Facsimile No.   | Telephone No.  |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00225

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 2-33, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages 1,36, filed with the letter of 29 November 2000 (29.11.2000),  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1(part),2-7,8(part), as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. 1(part),8(part),9-11, filed with the letter of 29 November 2000 (29.11.2000),  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/7-7/7, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00225

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 11

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present Authority considers that the subject matter of Claim 11 falls under the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, there will be no opinion as to whether or not the subject matter of said claim is industrially applicable (PCT Article 34(4)(a)(i)).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

|                               |        |      |     |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-11 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1-11 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-10 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |

**2. Citations and explanations**

Amended Claims 1-11 are novel (PCT Article 33(2)) over document EP-A-0 044 807 (D1). None of the documents cited in the international search report describes the present subject matter.

Moreover, Claims 1-11 can be considered to be inventive (PCT Article 33(3)), since the subject matter of the present application, i.e. the use of benzene sulphonamide derivatives and the salts thereof for preparing a drug for treating and/or preventing diseases involving thromboxane A<sub>2</sub> and as radiolabelled pharmacological tools for thromboxane A<sub>2</sub> receptors, and pharmaceutical compositions containing said derivatives, were not suggested by any of the documents cited in the search report.

There is no single PCT criterion for assessing the industrial applicability of Claims 10 and 11. Patentability may also depend on the wording of the claims. The European Patent Office, for example, does not recognise the industrial applicability of the subject matter of claims to the medical use of a known compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The expression "for example" (Claim 10) is unclear (PCT Article 6).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## BEST AVAILABLE COPY

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

|   |  |
|---|--|
| Date d'expédition (jour/mois/année)<br>15 août 2000 (15.08.00)              |  |
| Demande internationale no<br>PCT/EP00/00225                                 | Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br>del95       |
| Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>12 janvier 2000 (12.01.00) | Date de priorité (jour/mois/année)<br>15 janvier 1999 (15.01.99) |
| Déposant<br>DELARGE, Jacques etc  |  |

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

26 juin 2000 (26.06.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

|  |   |
|--|---|
| Bureau international de l'OMPI<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Genève 20, Suisse<br><br>no de télécopieur: (41-22) 740.14.35 | Fonctionnaire autorisé<br><br>Charlotte ENGER<br><br>no de téléphone: (41-22) 338.83.38 |
|--|---|

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

|   |
|---|
| <b>BENZENE-SULPHONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USES</b><br><b>INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT</b> |
|---|

**1) EP 0 604 852 A    HOECHST**

2,4-Substituierte 5-(N-substituierte-Sulfamoyl)-Benzoylguanidine, als Antiarrhythmika, Inhibitoren der Proliferationen von Zellen, und Inhibitoren des Natrium-Protonen-Antiporters.

Page 9, ligne 17 :

„b) 3-(Cyclohexyl-carbamoyl-suffamoyl)-4-phenoxy-benzoesäure-methylester“

**2) EP 0 101 407 A    CIBA-GEIGY**

Verfahren zur Herstellung von herbiziden und pflanzenwuchsregulierenden Sulfonylharnstoffen und neue Sulfonycarbamate als Zwischenprodukte.

Compound Nr 2

**3) EP 0 044 807 A    CIBA-GEIGY**

N-Phenylsulfonyl-N'-pyrimidinyl-und-triazinylharnstoffe.

Compound Nr 7. (VII)

4) A. SCHLEBE, ET AL. : „Acidität und thermodynamische Metallkomplexstabilität von Arylsulfonylthioharnstoffen“

JOURNAL Für PRAKTISCHE CHEMIE,

vol. 333, n°3, 1991, pages 501-503,

XP002114291

Leipzig, DE

ISSN 0021-8383

Compounds 4, 5, 7, 8

5) P. WANGEMANN, ET AL. : “Chloride-channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Structure activity relationship”

PFLUEGERS ARCHIV – EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY,

Vol. 407, Suppl. 2, 1986, pages S128-S141,

XP002114292

Springer Verlag, Berlin, DE

ISSN : 0031-6768

Compound 169

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

6) M. WITTNER, ET AL. : "Analogues of torasemide – structure function relationships – experiments in the tick ascending limb of the loop of Henle of rabbit nephron"  
PFLUEGERS ARCHIV – EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY,  
Vol.408, n°1, janvier 1987 (1987-01), pages 54-62, XP002114293  
Springer Verlag, Berlin, DE  
ISSN : 0031-6768

Compounds 35-37.

7) CHEMICAL ABSTRACTS, vol.77, n°21,  
20 novembre 1972 (1972-11-20)  
Columbus, Ohio, US ;  
Abstract n° 139569a,  
F. HASSAN, ET AL. : « Synthesis of new p-hydroxybenzoic acid sulphonyl urea derivatives  
as potential hypoglycaemic agents”  
Page 404;  
XP002114294

Abstract

& DATABASE CAPLUS Online  
Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US  
CA 77:139569,  
XP002114295

Compounds with RN 38499-97-7 38499-98-8 38499-99-9 38500-00-4 38500-01-5  
38500-02-6 38500-03-7 38500-04-8 38500-05-9 38500-06-0  
38500-07-1 38500-08-2 38500-09-3 38500-10-6 38500-11-7

& UNITED ARAB REPUBLIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES,  
Vol.12, n°1, 1971, pages 25-33.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**